

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TYSABRI 300 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml koncentratu zawiera 20 mg natalizumabu.

Po rozcieńczeniu (patrz punkt 6.6) roztwór do infuzji zawiera około 2,6 mg/ml natalizumabu.

Natalizumab jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem przeciwko integrynie $\alpha 4$ wytwarzanym w mysich liniach komórkowych metodą rekombinacji DNA.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda fiolka zawiera 2,3 mmola (czyli 52 mg) sodu. Po rozcieńczeniu w 100 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%), produkt leczniczy zawiera 17,7 mmola (czyli 406 mg) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Roztwór bezbarwny, przezroczysty do lekko opalizującego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

TYSABRI jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów w monoterapii do modyfikacji przebiegu choroby w ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności w następujących grupach pacjentów:

- Pacjenci z wysoce aktywną chorobą mimo pełnego i właściwego cyklu leczenia co najmniej jednym produktem leczniczym modyfikującym jej przebieg (informacje dotyczące odstępstw od tej zasady oraz przerw w leczeniu, mających na celu eliminację leku z organizmu, patrz punkty 4.4 i 5.1)

lub

- Pacjenci z szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, definiowaną jako 2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność w ciągu jednego roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazach MRI mózgu lub znaczące zwiększenie liczby zmian T2 w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonanym badaniem MRI.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem TYSABRI należy rozpocząć i kontynuować bez przerwy pod kontrolą lekarzy mających doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu chorób neurologicznych, w ośrodkach z bezpośrednim dostępem do obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (ang. MRI)

Pacjenci leczeni produktem TYSABRI muszą otrzymać kartę ostrzegawczą pacjenta i zostać poinformowani o zagrożeniach związanych z leczeniem tym produktem leczniczym (patrz również: Ulotka dla pacjenta). Po 2 latach leczenia pacjentów należy ponownie poinformować o zagrożeniach związanych z produktem TYSABRI, szczególnie podwyższonym ryzyku postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML), oraz poinstruować pacjentów i ich opiekunów o wczesnych objawach przedmiotowych i podmiotowych PML.

Należy zapewnić środki do leczenia reakcji nadwrażliwości i dostęp do badania MRI.

Niektórzy pacjenci mogli otrzymywać w przeszłości immunosupresyjne produkty lecznicze (np. mitoksantron, cyklofosfamid, azatioprynę). Te produkty lecznicze mogą wywoływać przedłużony stan immunosupresji nawet po zaprzestaniu ich podawania. Z tego względu, przed rozpoczęciem leczenia produktem TYSABRI, lekarz musi potwierdzić brak upośledzenia odporności u tych pacjentów (patrz również: punkt 4.4).

Dawkowanie

Produkt TYSABRI 300 mg jest podawany we wlewie dożylnym raz na 4 tygodnie.

Kontynuację leczenia należy ostrożnie ponownie rozważyć u pacjentów, u których korzyści terapeutyczne nie trwały dłużej niż 6 miesięcy.

Dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności stosowania natalizumabu po 2 latach uzyskano z kontrolowanych badań prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby. Kontynuację leczenia dłużej niż 2 lata można rozważać jedynie po dokonaniu ponownej oceny potencjalnych korzyści i ryzyka. Pacjentów należy ponownie poinformować o czynnikach ryzyka PML, takich jak czas trwania leczenia, stosowanie leków immunosupresyjnych przed otrzymaniem produktu TYSABRI i obecność przeciwciał przeciwko wirusowi Johna Cunninghama (JCV) (patrz punkt 4.4).

Ponowne podanie

Nie ustalono skuteczności po ponownym podaniu produktu; dla zachowania bezpieczeństwa patrz punkt 4.4.

Populacje specjalne

Pacjenci w podeszłym wieku

Stosowanie produktu TYSABRI nie jest zalecane u pacjentów w wieku powyżej 65 lat, gdyż brak danych dotyczących tej populacji.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i wątroby

Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ zaburzający czynność nerek lub wątroby.

Mechanizm eliminacji i wyniki populacyjnych badań farmakokinetyki sugerują, że zmiana dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby nie byłaby konieczna.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego TYSABRI u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat. Brak zaleceń dotyczących dawkowania. Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.8 i 5.1.

Sposób podawania

Produkt TYSABRI jest przeznaczony do podania dożylnego.

Instrukcja dotycząca rozcieńczenia produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Po rozcieńczeniu (patrz punkt 6.6) roztwór należy podawać przez około 1 godzinę. Należy obserwować pacjentów w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych nadwrażliwości w trakcie infuzji i przez 1 godzinę po zakończeniu wlewu.

Produktu TYSABRI nie wolno podawać w szybkim wstrzyknięciu.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na natalizumab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (ang. Progressive multifocal leukoencephalopathy – PML).

Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem zakażeń oportunistycznych, w tym pacjenci z upośledzeniem odporności (obejmującym pacjentów aktualnie leczonych lekami immunosupresyjnymi lub z upośledzoną odpornością spowodowaną poprzednio stosowaną terapią) (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Leczenie skojarzone z innymi produktami leczniczymi modyfikującymi przebieg choroby.

Potwierdzone aktywne złośliwe procesy nowotworowe, z wyjątkiem pacjentów z rakiem podstawnokomórkowym skóry.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML)

Stosowanie produktu TYSABRI wiązało się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia PML – oportunistycznego zakażenia wywołanego przez wirusa JC, które może doprowadzić do zgonu lub ciężkiej niesprawności. Z uwagi na podwyższone ryzyko PML, lekarz specjalista i pacjent powinni ponownie indywidualnie rozważyć korzyści i ryzyko leczenia produktem TYSABRI. Pacjenci powinni być regularnie monitorowani przez cały czas trwania leczenia. Pacjentom i ich opiekunom należy wyjaśnić, na jakie wczesne objawy przedmiotowe i podmiotowe PML powinni zwracać uwagę. Wirus JC powoduje także neuronopatię komórek ziarnistych (ang. *granule cell neuronopathy*, GCN), którą zgłaszano u pacjentów leczonych produktem TYSABRI. Objawy JCV GCN są podobne do objawów PML (tj. zespół mózdkowy).

Następujące czynniki ryzyka są związane z podwyższonym ryzykiem PML.

- Obecność przeciwciał anti-JCV.

- Czas trwania leczenia, szczególnie dłużej niż 2 lata. Po 2 latach wszystkich pacjentów należy ponownie poinformować o ryzyku wystąpienia PML związanym z leczeniem produktem TYSABRI.
- Stosowanie leków immunosupresyjnych przed rozpoczęciem leczenia produktem TYSABRI.

Pacjenci z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał anti-JCV mają podwyższone ryzyko wystąpienia PML w porównaniu z pacjentami bez przeciwciał anti-JCV. U pacjentów, u których występują wszystkie trzy czynniki ryzyka PML (tj. dodatni wynik na obecność przeciwciał anti-JCV **oraz** leczenie produktem TYSABRI ponad 2 lata **oraz** wcześniejsze stosowanie leków immunosupresyjnych), ryzyko PML jest znacząco wyższe.

U pacjentów z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał anti-JCV, którzy nie przyjmowali wcześniej leków immunosupresyjnych, poziom odpowiedzi związanej z przeciwciałami anti-JCV (wskaźnik) koreluje z poziomem ryzyka wystąpienia PML.

U pacjentów z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał anti-JCV wydłużenie odstępu między dawkami produktu TYSABRI (średni odstęp między dawkami około 6 tygodni) koreluje z klinicznie i statystycznie istotnym obniżeniem mniejszym ryzykiem PML w porównaniu z dawkowaniem zatwierdzonym. W przypadku stosowania schematu dawkowania z wydłużonym odstępem między dawkami należy zachować ostrożność, ponieważ skuteczność stosowania takiego schematu dawkowania nie została określona oraz powiązany z nim stosunek korzyści do ryzyka jest obecnie nieznany (patrz punkt 5.1). Więcej informacji na ten temat patrz „Informacje dla lekarza o produkcie TYSABRI”.

Pacjenci, u których ryzyko ocenia się jako duże, tylko wtedy mogą kontynuować leczenie produktem TYSABRI, jeżeli korzyści przeważają nad ryzykiem. Oszacowanie ryzyka PML w różnych grupach pacjentów przedstawiono w dokumencie „Informacje dla lekarza o produkcie TYSABRI” (pełna nazwa dokumentu „Informacje dla lekarza dotyczące postępowania z pacjentami ze stwardnieniem rozsianym leczonych produktem TYSABRI”).

Badanie na obecność przeciwciał anti-JCV

Badanie na obecność przeciwciał anti-JCV pomoże w oszacowaniu ryzyka leczenia produktem TYSABRI. Zaleca się przeprowadzenie testu na obecność przeciwciał anti-JCV w surowicy przed rozpoczęciem leczenia produktem TYSABRI oraz u pacjentów przyjmujących ten produkt leczniczy o nieznanym statusie tych przeciwciał. U pacjentów z ujemnym mianem przeciwciał anti-JCV może jednak nadal występować ryzyko PML z powodów takich jak nowa infekcja JCV, wahania poziomu przeciwciał lub fałszywie ujemny wynik badania. Zaleca się powtarzanie testu u pacjentów z ujemnym mianem przeciwciał anti-JCV co 6 miesięcy. U pacjentów z niskim wskaźnikiem przeciwciał, którzy nie przyjmowali wcześniej leków immunosupresyjnych, zaleca się po dwóch latach leczenia powtarzanie testu co 6 miesięcy.

Test (ELISA) na obecność przeciwciał anti-JCV nie może posłużyć do zdiagnozowania PML. Plazmafereza (wymiana osocza, PLEX) oraz dożylnie podanie immunoglobulin (iv. Ig) mogą znacząco wpływać na interpretację wyniku badania surowicy na obecność przeciwciał anti-JCV. Nie należy badać pacjenta na obecność przeciwciał anti-JCV przez 2 tygodnie od plazmaferezy ze względu na usunięcie przeciwciał z surowicy lub przez 6 miesięcy od dożylnego podania immunoglobulin (6 miesięcy = 5 okresów półtrwania immunoglobulin).

Więcej informacji na temat badań na obecność przeciwciał patrz „Informacje dla lekarza o produkcie TYSABRI”.

Przesiewowe badania MRI w kierunku PML

Przed rozpoczęciem leczenia produktem TYSABRI wymagane jest niedawne (zwykle z okresu ostatnich 3 miesięcy) badanie MRI, jako obraz odniesienia, a następnie powtarzanie tego badania co najmniej raz w roku. W przypadku pacjentów z wyższym ryzykiem wystąpienia PML należy

rozważyć częstsze badania MRI (np. co 3-6 miesięcy), z zastosowaniem skróconej sekwencji. Do takich pacjentów należą:

- pacjenci z wszystkimi trzema czynnikami ryzyka PML (tj. z obecnością przeciwciał anti-JCV **oraz** stosujący leczenie produktem TYSABRI od ponad 2 lat **oraz** wcześniej stosujący leki immunosupresyjne),

lub

- pacjenci z wysokim wskaźnikiem przeciwciał anti-JCV, leczeni produktem TYSABRI od ponad 2 lat i którzy wcześniej nie otrzymywali leków immunosupresyjnych.

Z dostępnych danych wynika, że ryzyko rozwoju PML jest niskie przy wskaźniku $\leq 0,9$ i znacząco wzrasta dla wartości powyżej 1,5 u pacjentów leczonych produktem TYSABRI przez dłużej niż 2 lata (zob. „Informacje dla lekarza o produkcie TYSABRI”).

Nie przeprowadzono badań oceniających skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania produktu TYSABRI, kiedy zastąpiono nim leczenie produktami leczniczymi o działaniu immunosupresyjnym modyfikującymi przebieg choroby. Nie wiadomo, czy u pacjentów, u których zmieniono leczenie z produktów leczniczych o działaniu immunosupresyjnym modyfikujących przebieg choroby na produkt TYSABRI, występuje zwiększone ryzyko PML. Dlatego tych pacjentów należy monitorować częściej (to znaczy z częstością podobną, jak w przypadku pacjentów, u których zmieniono leczenie z immunosupresyjnych produktów leczniczych na produkt TYSABRI).

PML należy brać pod uwagę w diagnostyce różnicowej u każdego pacjenta z SM stosującego produkt TYSABRI, jeśli wystąpią objawy neurologiczne i (lub) nowe zmiany w mózgu, uwidocznione w badaniu MRI. Zgłaszano przypadki bezobjawowego PML stwierdzonego na podstawie MRI i dodatniego wyniku badania na obecność wirusa JC w płynie mózgowo-rdzeniowym.

Dalsze rekomendacje dla lekarzy dotyczące zarządzania ryzykiem wystąpienia PML u pacjentów leczonych produktem TYSABRI znaleźć można w dokumencie „Informacje dla lekarza o produkcie TYSABRI”.

W przypadku podejrzenia PML lub JCV GCN należy wstrzymać dalsze podawanie leku do czasu wykluczenia PML.

Lekarz powinien ocenić stan pacjenta i określić, czy objawy wskazują na dysfunkcję neurologiczną. W potwierdzonych przypadkach lekarz powinien stwierdzić, czy objawy są typowe dla stwardnienia rozsianego, czy wskazują na możliwe rozpoznanie PML lub JCV GCN. W razie wątpliwości należy rozważyć dalszą diagnostykę, w tym badanie MRI, najlepiej z podaniem kontrastu (dla porównania z wynikiem wyjściowego MRI sprzed leczenia), badanie płynu mózgowo-rdzeniowego w kierunku DNA wirusa JC oraz powtórne badanie neurologiczne, tak jak opisano w „Informacji dla lekarza o produkcie TYSABRI”. Po wykluczeniu przez lekarza PML i (lub) JCV GCN (jeśli to konieczne, przez powtórzenie badań klinicznych, obrazowych i laboratoryjnych, gdy nadal istnieje podejrzenie kliniczne) można wznowić leczenie produktem TYSABRI.

Lekarz powinien być szczególnie wyczulony na objawy sugerujące PML lub JCV GCN, których pacjent może nie dostrzegać (np. objawy zaburzenia funkcji poznawczych, objawy psychiatryczne lub zespół mózdkowy). Pacjentom należy również doradzić, aby poinformowali o swoim leczeniu partnera lub opiekunów, gdyż mogą oni zauważyć objawy, których obecności pacjent nie jest świadomy.

Zgłaszano przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) następującej po zaprzestaniu leczenia produktem TYSABRI u pacjentów, którzy w momencie przerwania leczenia nie wykazywali objawów sugerujących tę chorobę. Pacjenci i lekarze przez około 6 miesięcy po zaprzestaniu leczenia produktem TYSABRI powinni kontynuować monitorowanie zgodnie z przyjętym protokołem i nadal zwracać uwagę na każdy nowy przedmiotowy czy podmiotowy objaw sugerujący PML.

Jeśli u pacjenta rozwinie się PML, podawanie produktu TYSABRI trzeba przerwać na stałe.

Po normalizacji czynności układu immunologicznego u pacjentów z upośledzeniem odporności i z PML obserwowano poprawę stanu.

Na podstawie retrospektywnej analizy danych od pacjentów leczonych natalizumabem uzyskanych od czasu jego dopuszczenia do obrotu, nie stwierdzono różnicy pod względem odsetka 2-letniego przeżycia po rozpoznaniu PML między pacjentami, u których zastosowano i u których nie zastosowano PLEX. Więcej informacji na temat leczenia PML zawiera dokument „Informacje dla lekarza o produkcie TYSABRI”.

PML i IRIS (zapalny zespół rekonstrukcji immunologicznej)

Zespół IRIS występuje u prawie wszystkich pacjentów z PML leczonych produktem TYSABRI po odstawieniu lub usunięciu tego produktu leczniczego z ustroju. Uważa się, że zespół IRIS jest wynikiem przywrócenia czynności układu immunologicznego u pacjentów z PML, co może prowadzić do poważnych powikłań neurologicznych oraz do zgonu. Należy obserwować rozwój zespołu IRIS oraz wdrożyć odpowiednie leczenie towarzyszącego zapalenia w trakcie powrotu do zdrowia po PML (dalsze informacje patrz: „Informacje dla lekarza o produkcie TYSABRI”).

Zakażenia, w tym inne zakażenie oportunistyczne

Podczas stosowania produktu TYSABRI występowały inne zakażenia oportunistyczne, głównie u pacjentów z chorobą Crohna i z upośledzeniem odporności lub z istotną chorobą współistniejącą. Aktualnie nie można jednak wykluczyć zwiększonego ryzyka wystąpienia innych zakażeń oportunistycznych podczas stosowania tego produktu leczniczego u pacjentów bez tych współistniejących chorób. Zakażenia oportunistyczne wykryto również u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, u których stosowano produkt TYSABRI w monoterapii (patrz punkt 4.8).

Produkt TYSABRI zwiększa ryzyko wystąpienia zapalenia mózgu i zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych spowodowanych wirusem opryszczki pospolitej i wirusem ospy wietrznej-półpaśca. Po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym stosujących produkt TYSABRI (patrz punkt 4.8) odnotowano takie ciężkie, zagrażające życiu i niekiedy śmiertelne przypadki. Jeśli wystąpi opryszczkowe zapalenie mózgu lub zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, należy przerwać podawanie produktu i wdrożyć odpowiednie leczenie opryszczkowego zapalenia mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych.

Ostra martwica siatkówki (ang. acute retinal necrosis – ARN) to rzadko występujące, piorunujące zakażenie wirusowe siatkówki, wywoływane przez wirusy z grupy herpes (np. wirus ospy wietrznej i półpaśca). ARN obserwowano u pacjentów przyjmujących produkt TYSABRI. ARN może prowadzić do ślepoty. Pacjentów zgłaszających objawy, takie jak zmniejszona ostrość widzenia, zaczerwienienie i ból oka, należy skierować na badanie siatkówki w kierunku ARN. W przypadku klinicznego potwierdzenia ARN u tych pacjentów należy rozważyć zakończenie leczenia produktem TYSABRI.

Lekarze przepisujący lek powinni mieć świadomość możliwości wystąpienia innych zakażeń oportunistycznych podczas leczenia produktem TYSABRI i powinni uwzględnić je w rozpoznaniu różnicowym zakażeń występujących u pacjentów leczonych TYSABRI. W razie podejrzenia zakażenia oportunistycznego należy wstrzymać podawanie produktu TYSABRI do czasu przeprowadzenia dalszych badań i wykluczenia takiego zakażenia.

Jeśli u pacjenta otrzymującego produkt TYSABRI rozwinie się zakażenie oportunistyczne, podawanie tego produktu leczniczego musi zostać przerwane na stałe.

Wskazówki edukacyjne

Wszyscy lekarze, którzy zamierzają przepisywać produkt TYSABRI muszą zapoznać się z „Informacjami dla lekarza o produkcie TYSABRI”.

Lekarze muszą przedyskutować z pacjentami korzyści i ryzyko związane z leczeniem produktem TYSABRI i wydać pacjentom kartę ostrzegawczą pacjenta. Pacjentów należy poinstruować, że jeśli wystąpią zakażenia, powinni powiadomić lekarza, iż są leczeni produktem TYSABRI.

Pacjenci powinni zostać poinformowani przez lekarza, jak ważne jest nieprzerywanie przyjmowania leku, szczególnie w pierwszych miesiącach leczenia (patrz punkt: nadwrażliwość).

Nadwrażliwość

Podawanie produktu TYSABRI wiązało się z wystąpieniem reakcji nadwrażliwości, w tym ciężkich reakcji systemowych (patrz punkt 4.8). Reakcje te występowały zwykle w trakcie infuzji lub do 1 godziny po jej zakończeniu. Ryzyko nadwrażliwości było większe podczas początkowych infuzji oraz u pacjentów, którzy zostali poddani powtórnemu działaniu produktu TYSABRI po początkowym krótkotrwałym podawaniu (jedna lub dwie infuzje) i dłuższym okresie bez leczenia (trzy miesiące lub więcej). Należy jednak uwzględnić możliwość wystąpienia reakcji nadwrażliwości podczas każdej infuzji.

Należy obserwować pacjentów w trakcie infuzji i przez 1 godzinę po jej zakończeniu (patrz punkt 4.8). Należy zapewnić dostępność środków potrzebnych do leczenia reakcji nadwrażliwości.

Należy przerwać podawanie produktu TYSABRI i rozpocząć odpowiednie leczenie, jeśli wystąpią pierwsze objawy przedmiotowe lub podmiotowe nadwrażliwości.

Leczenie produktem TYSABRI musi zostać przerwane na stałe u pacjentów, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości.

Skojarzone podawanie leków immunosupresyjnych

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu TYSABRI w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi i przeciwnowotworowymi nie zostały w pełni ustalone. Jednoczesne stosowanie tych leków z produktem TYSABRI może zwiększać ryzyko zakażeń, w tym zakażeń oportunistycznych, i z tego względu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

W badaniach klinicznych 3. fazy nad stwardnieniem rozsianym leczenie skojarzone nawrotów krótkimi cyklami stosowania kortykosteroidów nie było związane z większą częstością zakażeń. Krótkie cykle kortykosteroidów można stosować w połączeniu z produktem TYSABRI.

Wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub immunomodulujące

Pacjenci, u których stosowano w przeszłości immunosupresyjne produkty lecznicze, należą do grupy zwiększonego ryzyka PML.

Nie przeprowadzono badań oceniających skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania produktu TYSABRI po zastąpieniu nim produktów leczniczych o działaniu immunosupresyjnym modyfikujących przebieg choroby. Nie wiadomo, czy u pacjentów, u których zmieniono leczenie z produktów leczniczych o działaniu immunosupresyjnym modyfikujących przebieg choroby na produkt TYSABRI, występuje zwiększone ryzyko PML. Dlatego tych pacjentów należy monitorować częściej (to znaczy z częstością podobną jak w przypadku pacjentów, u których zmieniono immunosupresyjne produkty lecznicze na produkt TYSABRI, patrz: Przesiewowe badania MRI w kierunku PML).

Należy zachować ostrożność u pacjentów leczonych wcześniej produktami immunosupresyjnymi, aby zapewnić wystarczający czas do powrotu prawidłowej odpowiedzi immunologicznej. Przed

rozpoczęciem leczenia produktem TYSABRI lekarze muszą ocenić indywidualnie u każdego pacjenta stan upośledzenia odporności (patrz punkt 4.3).

Zmieniając leczenie z innego produktu leczniczego o działaniu immunosupresyjnym modyfikującego przebieg choroby na produkt TYSABRI należy wziąć pod uwagę okres półtrwania oraz sposób działania stosowanego dotychczas produktu leczniczego, aby uniknąć addytywnych skutków działania na układ odpornościowy oraz jednocześnie zminimalizować ryzyko reaktywacji choroby. Przed rozpoczęciem leczenia produktem TYSABRI zaleca się wykonanie pełnej morfologii krwi (w tym oznaczenia limfocytów), aby upewnić się, że działanie na układ odpornościowy poprzedniego leczenia ustąpiło (np. cytopenia).

Pacjentów można przestawić bezpośrednio z leczenia interferonem-beta lub octanem glatirameru na podawanie produktu TYSABRI, jeśli nie wystąpiły istotne zaburzenia związane z leczeniem, np. neutropenia ani limfopenia.

W przypadku zmiany leczenia z fumaranu dimetylu, przerwa w leczeniu, mająca na celu eliminację leku z organizmu, powinna być na tyle długa, aby przed rozpoczęciem stosowania produktu TYSABRI liczba limfocytów wróciła do normy.

Po zakończeniu leczenia fingolimodem liczba limfocytów stopniowo wraca do normy w okresie 1 do 2 miesięcy. Przerwa w leczeniu, mająca na celu eliminację leku z organizmu, powinna być na tyle długa, aby przed rozpoczęciem stosowania produktu TYSABRI liczba limfocytów wróciła do normy.

Teriflunomid jest wolno eliminowany z osocza. Jeśli nie zastosuje się procedury przyspieszonej eliminacji, klirens osoczowy teriflunomidu wynosi od kilku miesięcy do 2 lat. Zalecane jest zastosowanie procedury przyspieszonej eliminacji, opisanej w Charakterystyce Produktu Leczniczego teriflunomidu lub, alternatywnie, przerwy w leczeniu, mającej na celu eliminację leku z organizmu, nie krótszej niż 3,5 miesiąca. Ze względu na potencjalne jednoczesne działanie obu produktów na układ odpornościowy, należy zachować ostrożność podczas zmiany leczenia z teriflunomidu na produkt TYSABRI.

Alemtuzumab wykazuje rozległe i długotrwałe działanie immunosupresyjne. Ponieważ rzeczywisty czas trwania tego działania nie jest znany, nie zaleca się rozpoczynania leczenia produktem TYSABRI po zakończeniu leczenia alemtuzumabem, chyba że korzyści wynikające z leczenia dla indywidualnego pacjenta jednoznacznie przewyższają ryzyko.

Immunogenność

Zaostrzenia choroby lub zdarzenia związane z infuzją produktu mogą wskazywać na rozwój przeciwciał przeciw natalizumabowi. W takiej sytuacji, należy ocenić obecność przeciwciał i w przypadku dodatniego wyniku testu potwierdzającego po co najmniej 6 tygodniach, leczenie należy przerwać, ponieważ obecność przetrwałych przeciwciał wiąże się ze znacznym zmniejszeniem skuteczności produktu TYSABRI i zwiększoną częstością występowania reakcji nadwrażliwości (patrz punkt 4.8).

Ponieważ u pacjentów, którzy początkowo zostali poddani krótkotrwałemu działaniu produktu TYSABRI, a następnie przez dłuższy czas nie byli nim leczeni, występuje większe ryzyko wytworzenia się przeciwciał przeciwko natalizumabowi i (lub) rozwoju nadwrażliwości po ponownym podaniu dawki, należy zbadać ich na obecność przeciwciał. Jeżeli wynik dodatni utrzyma się w teście potwierdzającym po co najmniej 6 tygodniach, pacjent nie powinien otrzymywać dalszego leczenia produktem TYSABRI.

Oddziaływania na wątrobę

Po wprowadzeniu produktu na rynek zgłaszano spontaniczne ciężkie działania niepożądane dotyczące uszkodzenia wątroby. Uszkodzenia te mogą wystąpić w każdym momencie leczenia, nawet po przyjęciu pierwszej dawki. W niektórych przypadkach działania te powtórzyły się, gdy produkt

TYSABRI został podany ponownie po przerwie. U niektórych pacjentów z nieprawidłowymi wynikami testów wątrobowych w wywiadzie, po podaniu produktu TYSABRI zaobserwowano pogorszenie wyników tych testów. Pacjenci powinni być odpowiednio monitorowani pod względem zaburzenia czynności wątroby i poinstruowani o konieczności skontaktowania się ze swoim lekarzem, gdy zaobserwują objawy przedmiotowe lub podmiotowe sugerujące uszkodzenie wątroby, takie jak żółtaczkę lub wymioty. W przypadkach znacznego uszkodzenia wątroby, należy zaprzestać podawania produktu TYSABRI.

Przerywanie leczenia produktem TYSABRI

W przypadku podjęcia decyzji o przerwaniu podawania natalizumabu lekarz musi mieć świadomość, że natalizumab utrzymuje się we krwi i jego działania farmakodynamiczne (np. zwiększenie ilości limfocytów) trwają przez około 12 tygodni po podaniu ostatniej dawki. Rozpoczęcie w tym okresie leczenia innymi lekami będzie w rzeczywistości stanowiło leczenie skojarzone z natalizumabem. W badaniach klinicznych podawanie produktów leczniczych, takich jak interferon i octan glatirameru, w tym okresie nie wiązało się z mniejszym bezpieczeństwem. Dane dotyczące jednoczesnej ekspozycji na leki immunosupresyjne u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym nie są dostępne. Zastosowanie tych produktów leczniczych wcześniej po przerwaniu leczenia natalizumabem może spowodować addycję działania immunosupresyjnego. Należy to starannie rozważyć w poszczególnych przypadkach; wskazane może być zachowanie okresu przerwy, w celu eliminacji natalizumabu z ustroju. Stosowanie w badaniach klinicznych krótkich cykli steroidów do leczenia nawrotów nie wiązało się z większą liczbą zakażeń.

Zawartość sodu w produkcie TYSABRI

TYSABRI zawiera 2,3 mmola (czyli 52 mg) sodu w fiołce produktu leczniczego. Po rozcieńczeniu w 100 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%), produkt leczniczy zawiera 17,7 mmola (czyli 406 mg) sodu w dawce. Informację tę powinni uwzględnić pacjenci stosujący dietę z kontrolą spożycia sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

TYSABRI jest przeciwwskazany w skojarzeniu z innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (patrz punkt 4.3).

Szczepienia

W randomizowanym otwartym badaniu 60 pacjentów z nawracającym stwardnieniem rozsianym, którzy otrzymywali TYSABRI przez 6 miesięcy, nie było znaczącej różnicy w porównaniu do nieleczzonej grupy kontrolnej w zakresie odpowiedzi humoralnej na antygen przypominający (szczepionka tężcowa) i obserwowano jedynie nieznacznie wolniejszą i zmniejszoną odpowiedź humoralną na neoantygen (*keyhole limpet haemocyanin*). Nie badano żywych szczepionek.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Dane pochodzące z badań klinicznych, prospektywnego rejestru ciąż, przypadków po wprowadzeniu produktu do obrotu oraz dostępnego piśmiennictwa nie wskazują, aby ekspozycja na produkt TYSABRI miała wpływ na wynik ciąży.

Zamknięty prospektywny rejestr ciąż dotyczący produktu TYSABRI obejmował 355 przypadków ciąż z dostępnym wynikiem ciąży. Liczba żywych urodzeń wynosiła 316, z czego w 29 przypadkach zgłoszono zaburzenia rozwojowe. Szesnaście z tych 29 przypadków uznano za ciężkie zaburzenia rozwojowe. Częstość występowania zaburzeń odpowiada częstości występowania zgłaszanej w innych

rejestrach ciąży u kobiet z SM. Nie ma dowodów wskazujących na konkretny wzorzec zaburzeń rozwojowych związanych z produktem TYSABRI.

Przypadki przedstawione w opublikowanej literaturze obejmowały przejściową, łagodną do umiarkowanej małopłytkowość i niedokrwistość u niemowląt matek narażonych na działanie produktu TYSABRI w trzecim trymestrze ciąży. Zaleca się zatem monitorowanie noworodków matek narażonych na działanie tego produktu leczniczego w trzecim trymestrze ciąży pod kątem możliwych nieprawidłowości hematologicznych.

Jeśli kobieta leczona produktem TYSABRI zajdzie w ciążę, należy rozważyć przerwanie leczenia tym produktem. Ocena stosunku korzyści do ryzyka związanego ze stosowaniem produktu TYSABRI podczas ciąży powinna uwzględnić stan kliniczny pacjentki i możliwy nawrót aktywności choroby po odstawieniu tego produktu leczniczego.

Karmienie piersią

Natalizumab przenika do mleka ludzkiego. Wpływ natalizumabu na organizm noworodków/dzieci jest nieznany. Podczas leczenia produktem TYSABRI należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

W jednym badaniu wykazano zmniejszenie płodności samic świnek morskich, którym podawano dawki przekraczające dawki stosowane u ludzi; natalizumab nie wpływał na płodność samców. Przy stosowaniu zalecanej maksymalnej dawki leku mało prawdopodobne jest, aby natalizumab wpływał na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem leku TYSABRI na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak biorąc pod uwagę, że bardzo często obserwowano zawroty głowy, pacjentom, u których wystąpi takie działanie niepożądane, należy odradzić prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn do czasu ustąpienia tego działania.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach kontrolowanych placebo obejmujących 1617 pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych natalizumabem przez maksymalnie 2 lata (placebo: 1135), działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u 5,8% pacjentów leczonych natalizumabem (placebo: 4,8%). W okresie 2 lat trwania badań działania niepożądane leku zgłosiło 43,5% pacjentów leczonych natalizumabem (placebo: 39,6%).

W badaniach z kontrolą placebo u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych natalizumabem w zalecanej dawce największą częstość działań niepożądanych stwierdzano dla: zawrotów głowy, nudności, pokrzywki i dreszczy związanych z infuzjami.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania natalizumabu z częstością większą o 0,5% niż działania zgłaszane w grupie placebo przedstawiono poniżej.

Reakcje podano używając terminów zalecanych przez MedDRA w tabeli uwzględniającej klasyfikację układów i narządów MedDRA. Częstości podzielono na następujące grupy:

Bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Kategoria częstości
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie dróg moczowych	Bardzo często
	Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	Bardzo często
Zaburzenia układu immunologicznego	Pokrzywka	Często
	Nadwrażliwość	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często
	Zawroty głowy	Bardzo często
	Postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia (PML)	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty	Często
	Nudności	Bardzo często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle stawów	Bardzo często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Dreszcze	Często
	Gorączka	Często
	Zmęczenie	Bardzo często

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje na infuzję

W dwuletnich kontrolowanych badaniach klinicznych obejmujących pacjentów ze stwardnieniem rozsianym zdarzenie związane z infuzją zdefiniowano jako działanie niepożądane występujące w trakcie infuzji lub w ciągu 1 godziny po jej zakończeniu. Zdarzenia te występowały u 23,1% pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych natalizumabem (placebo: 18,7%). Zdarzenia występujące częściej w grupie leczonej natalizumabem w porównaniu do grupy placebo obejmowały zawroty głowy, nudności, pokrzywkę i dreszcze.

Reakcje nadwrażliwości

W dwuletnich kontrolowanych badaniach klinicznych obejmujących pacjentów ze stwardnieniem rozsianym reakcje nadwrażliwości wystąpiły maksymalnie u 4% pacjentów. Reakcje anafilaktyczne/anafilaktoidalne występowały u mniej niż 1% pacjentów otrzymujących produkt TYSABRI. Reakcje nadwrażliwości zwykle występowały w trakcie infuzji lub w okresie 1 godziny po jej zakończeniu (Patrz punkt 4.4). Po wprowadzeniu produktu do obrotu donoszono o reakcjach nadwrażliwości, które występowały z jednym lub więcej spośród następujących objawów towarzyszących: hipotonią, nadciśnieniem tętniczym, bólem w klatce piersiowej, uczuciem dyskomfortu w klatce piersiowej, dusznością i obrzękiem naczynioruchowym, oprócz bardziej typowych objawów, takich jak wysypka i pokrzywka.

Immunogenność

U 10% pacjentów przeciwciała przeciw natalizumabowi wykryto w dwuletnich kontrolowanych badaniach klinicznych obejmujących pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Przetrwale przeciwciała przeciwko natalizumabowi (jeden dodatni wynik testu odtwarzalny podczas ponownego testu co najmniej 6 tygodni później) rozwinęły się u 6% pacjentów. Przeciwciała wykryto w jednym tylko oznaczeniu dodatkowo u 4% pacjentów. Obecność przetrwałych przeciwciał wiązała się z istotnym zmniejszeniem skuteczności produktu TYSABRI i zwiększoną ilością reakcji nadwrażliwości.

Dodatkowe reakcje związane z infuzją u pacjentów z przetrwałymi przeciwciałami obejmowały drżenia, nudności, wymioty i uderzenia gorąca (patrz punkt 4.4).

Jeśli po około 6 miesiącach leczenia podejrzewa się obecność przetrwałych przeciwciał, na podstawie zmniejszonej skuteczności lub występowania zdarzeń związanych z infuzją produktu, można je oznaczyć i potwierdzić, wykonując drugi test 6 tygodni po uzyskaniu pierwszego dodatniego wyniku oznaczenia. Biorąc pod uwagę możliwość zmniejszenia skuteczności leku i zwiększenia częstości reakcji nadwrażliwości lub reakcji związanych z infuzją u pacjentów z przetrwałymi przeciwciałami leczenie należy przerwać.

Zakażenia, w tym postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML) i zakażenia oportunistyczne

W dwuletnich kontrolowanych badaniach klinicznych obejmujących pacjentów ze stwardnieniem rozsianym częstość zakażeń wynosiła około 1,5 na pacjento-rok w grupie pacjentów leczonych natalizumabem oraz otrzymujących placebo. Rodzaj zakażeń był w zasadzie podobny w grupach natalizumabu i placebo. W badaniu klinicznym pacjentów ze stwardnieniem rozsianym zgłoszono przypadek biegunki spowodowanej *Cryptosporidium*. W innych badaniach klinicznych obserwowano przypadki innych zakażeń oportunistycznych, z których część była zakończona zgonem. Większość pacjentów nie przerwała leczenia natalizumabem w trakcie zakażenia i po zastosowaniu odpowiedniego leczenia zakażenie to ustąpiło.

W badaniach klinicznych, zakażenia wirusem opryszczki (wirus *Varicella zoster*, wirus *Herpes simplex*) wystąpiły nieznacznie częściej u pacjentów leczonych natalizumabem niż u pacjentów przyjmujących placebo. U pacjentów ze stwardnieniem rozsianym przyjmujących produkt TYSABRI po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki poważnych, groźnych dla życia, a niekiedy śmiertelnych zdarzeń spowodowanych wirusem opryszczki pospolitej i wirusem ospy wietrznej-półpaśca. Okres leczenia produktem TYSABRI przed wystąpieniem choroby wynosił od kilku miesięcy do kilku lat (patrz punkt 4.4).

Po wprowadzeniu do obrotu, u pacjentów przyjmujących TYSABRI zgłaszano rzadkie przypadki ARN. Niektóre z nich dotyczyły pacjentów z zakażeniem ośrodkowego układu nerwowego (CNS) herpeswirusami (np. zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu wywołanym przez herpeswirusy). Ciężkie przypadki ARN, dotyczące jednego lub obu oczu, u niektórych pacjentów spowodowały ślepotę. Leczenie, które zastosowano w tych przypadkach, obejmowało leczenie przeciwwirusowe oraz, niekiedy, leczenie operacyjne (patrz punkt 4.4).

Zgłaszano przypadki PML w badaniach klinicznych, w badaniach obserwacyjnych po wprowadzeniu produktu do obrotu i w ramach biernej obserwacji po wprowadzeniu produktu do obrotu. PML zwykle prowadzi do ciężkiej niesprawności lub zgonu (patrz punkt 4.4). Zgłaszano także przypadki JCV GCN po wprowadzeniu produktu TYSABRI do obrotu. Objawy JCV GCN są podobne do objawów PML.

Oddziaływania na wątrobę

Po wprowadzeniu produktu na rynek zgłaszane były spontaniczne ciężkie przypadki uszkodzeń wątroby, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, hiperbilirubinemia (patrz punkt 4.4).

Niedokrwistość i niedokrwistość hemolityczna

U pacjentów leczonych produktem TYSABRI w obserwacyjnych badaniach po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano rzadkie, ciężkie przypadki niedokrwistości i niedokrwistości hemolitycznej.

Nowotwory złośliwe

Po dwóch latach leczenia nie obserwowano różnic w częstości występowania ani rodzaju nowotworów złośliwych pomiędzy pacjentami przyjmującymi natalizumab, a grupą przyjmującą placebo. Jednakże

wymagana jest obserwacja pacjentów przyjmujących lek przez dłuższy czas, aby wykluczyć wpływ natalizumabu na występowanie nowotworów złośliwych. Patrz punkt 4.3.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

W dwuletnim kontrolowanym badaniu klinicznym obejmującym pacjentów z SM, leczenie produktem TYSABRI wiązało się ze zwiększeniem liczby krążących limfocytów, monocytów, eozynofiliów, bazofiliów i jądrowych postaci krwinek czerwonych. Nie obserwowano zwiększenia liczby neutrofilów. Zwiększenie liczby limfocytów, monocytów, eozynofiliów i bazofiliów, w porównaniu do stanu wyjściowego, mieściło się w zakresie od 35% do 140% dla poszczególnych rodzajów komórek, jednak średnie ilości komórek pozostały w zakresie prawidłowym. Podczas leczenia produktem TYSABRI wykazano niewielkie zmniejszenie stężenia hemoglobiny (średnie zmniejszenie o 0,6 g/dl), hematokrytu (średnie zmniejszenie o 2%) i erytrocytów (średnie zmniejszenie o $0,1 \times 10^6/l$). Wszystkie zmiany w parametrach hematologicznych powróciły do wartości sprzed leczenia zwykle w okresie 16 tygodni po zastosowaniu ostatniej dawki tego produktu leczniczego. Ponadto, zmianom nie towarzyszyły objawy kliniczne. Istnieją doniesienia z doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu o wystąpieniu eozynofilii (liczba eozynofiliów $> 1500/m^3$) bez objawów klinicznych. W przypadkach, w których przerywano leczenie produktem TYSABRI, zwiększona liczba eozynofiliów powracała do normy.

Dzieci i młodzież

Występowanie ciężkich działań niepożądanych oceniono u 621 dzieci i młodzieży z SM, włączonych do metaanalizy (patrz również punkt 5.1). Opierając się na tych danych, nie zidentyfikowano nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa w tej grupie pacjentów. W metaanalizie odnotowano jeden przypadek opryszczkowego zapalenia opon mózgowych. Nie stwierdzono przypadków PML w metaanalizie, jednak po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki PML u dzieci i młodzieży leczonych natalizumabem.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
PL-02 222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA23.

Działanie farmakodynamiczne

Natalizumab jest selektywnym inhibitorem cząsteczek adhezyjnych wiążącym się z podjednostką $\alpha 4$ integryny ludzkiej, która ulega znacznej ekspresji na powierzchni wszystkich leukocytów, z wyjątkiem neutrofilii. Natalizumab wiąże się swoiście z integryną $\alpha 4\beta 1$, blokując interakcję z jej receptorem, cząsteczką adhezji międzykomórkowej naczyń 1 (VCAM-1) i ligandami – osteopontyną oraz alternatywnie uformowaną domeną fibronektyny – segmentem łączącym 1 (CS-1). Natalizumab blokuje interakcję integryny $\alpha 4\beta 7$ z adresyną - cząsteczką adhezyjną błon śluzowych 1 (MadCAM-1). Zakłócenie tych interakcji molekularnych zapobiega przenikaniu limfocytów jednojądrowych przez śródbłonek do zapalnej tkanki śródmiąższowej. Dalszy mechanizm działania natalizumabu może obejmować supresję reakcji zapalnych toczących się w zmienionych chorobowo tkankach w wyniku hamowania interakcji pomiędzy leukocytami wykazującymi ekspresję $\alpha 4$ z ich ligandami w macierzy pozakomórkowej i komórkach śródmiąższowych. W ten sposób natalizumab może działać supresyjnie na proces zapalny trwający w miejscu objętym chorobą i hamować dalszą rekrutację komórek zapalnych w tkance objętej zapaleniem.

Uważa się, że zmiany w stwardnieniu rozsianym występują po przeniknięciu aktywowanych limfocytów T przez barierę krew-mózg. Migracja leukocytów przez barierę krew-mózg obejmuje interakcję pomiędzy cząsteczkami adhezyjnymi na powierzchni komórek zapalnych i komórek śródbłonek ściany naczynia. Interakcja pomiędzy integryną $\alpha 4\beta 1$ i jej cząsteczkami docelowymi stanowi ważny składnik patologicznego procesu zapalnego w mózgu i przerwanie tych interakcji prowadzi do zmniejszenia zapalenia. W prawidłowych warunkach cząsteczka VCAM-1 nie występuje w przestrzeni śródmiąższowej mózgu. Jednakże w obecności cytokin prozapalnych dochodzi do nadmiernej ekspresji VCAM-1 na komórkach śródbłonek i prawdopodobnie na komórkach glejowych znajdujących się w pobliżu miejsca zapalenia. W przypadku zapalenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w przebiegu stwardnienia rozsianego interakcje pomiędzy $\alpha 4\beta 1$ i VCAM-1, CS-1 i osteopontyną pośredniczą w silnym przyleganiu i migracji leukocytów do przestrzeni śródmiąższowej mózgu, mogąc w ten sposób podtrzymywać kaskadę zapalną w OUN. Zablockowanie interakcji molekularnych pomiędzy $\alpha 4\beta 1$ i elementami docelowymi zmniejsza aktywność zapalną w mózgu u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym i hamuje dalszą rekrutację komórek odpornościowych do tkanki zapalnej, zmniejszając w ten sposób tworzenie lub powiększanie się ognisk chorobowych w stwardnieniu rozsianym.

Skuteczność kliniczna

Skuteczność monoterapii była przedmiotem oceny w jednym dwuletnim, randomizowanym badaniu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo (badanie AFFIRM) obejmującym pacjentów z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, u których wystąpił co najmniej 1 kliniczny nawrót w roku poprzedzającym włączenie do badania oraz którzy osiągnęli punktację 0 do 5 w skali niesprawności Expanded Disability Status Scale (EDSS) według Kurtzkego. Mediana wieku wynosiła 37 lat, mediana trwania choroby – 5 lat. Pacjenci byli randomizowani w stosunku 2:1 do grupy leczenia produktem TYSABRI 300 mg (n = 627) lub placebo (n = 315) podawanych co 4 tygodnie do maksymalnie 30 infuzji. Oceny neurologiczne były wykonywane co 12 tygodni oraz w przypadku podejrzenia nawrotu. Każdego roku wykonywano badania MRI w poszukiwaniu zmian w obrazach T1-zależnych po wzmocnieniu gadolinem (Gd) oraz zmian hiperintensywnych w obrazach T2-zależnych.

Cechy i wyniki badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Badanie kliniczne AFFIRM: Główne cechy i wyniki	
Schemat	Monoterapia; randomizowane badanie kliniczne z podwójnie ślepej próbą, kontrolowane placebo, w grupach równoległych przez 120 tygodni
Uczestnicy	RRMS (kryteria McDonald)
Leczenie	Placebo / Natalizumab 300 mg dożylnie, co 4 tygodnie
Punkt końcowy po jednym roku	Częstość nawrotów

Badanie kliniczne AFFIRM: Główne cechy i wyniki		
Punkt końcowy po dwóch latach	Postęp choroby na skali EDSS	
Drugorzędowe punkty końcowe	Zmienne pochodne od częstości nawrotów / zmienne pochodne od MRI	
Uczestnicy	Placebo	Natalizumab
Zrandomizowani	315	627
Którzy ukończyli 1 rok badania	296	609
Którzy ukończyli 2 lata badania	285	589
Wiek w latach, mediana (zakres)	37 (19-50)	36 (18-50)
Historia stwardnienia rozsianego w latach, mediana (zakres)	6,0 (0-33)	5,0 (0-34)
Czas od rozpoznania w latach, mediana (zakres)	2,0 (0-23)	2,0 (0-24)
Nawroty w poprzednich 12 miesiącach: mediana (zakres)	1,0 (0-5)	1,0 (0-12)
Wartość wyjściowa na skali EDSS, mediana (zakres)	2 (0-6,0)	2 (0-6,0)
WYNIKI		
Częstość nawrotów w stosunku rocznym		
Po jednym roku (główny punkt końcowy)	0,805	0,261
Po dwóch latach	0,733	0,235
Jeden rok	Wskaźnik częstości 0,33 CI _{95%} 0,26 ; 0,41	
Dwa lata	Wskaźnik częstości 0,32 CI _{95%} 0,26 ; 0,40	
Odsetek pacjentów bez nawrotów		
Po jednym roku	53%	76%
Po dwóch latach	41%	67%
Niesprawność		
Odsetek pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby ¹ (potwierdzenie po 12 tygodniach; wynik pierwotny)	29%	17%
	Współczynnik ryzyka 0,58, CI _{95%} 0,43; 0,73, p<0,001	
Odsetek pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby ¹ (potwierdzenie po 24 tygodniach)	23%	11%
	Współczynnik ryzyka 0,46, CI _{95%} 0,33; 0,64, p<0,001	
MRI (0-2 lata)		
Mediana % zmiany objętości zmian hiperintensywnych w obrazach T2-zależnych	+8,8%	-9,4% (p<0,001)
Średnia liczba nowych lub nowo powiększonych zmian hiperintensywnych w obrazach T2-zależnych	11,0	1,9 (p<0,001)
Średnia liczba zmian hiperintensywnych w obrazach T1-zależnych	4,6	1,1 (p<0,001)
Średnia liczba zmian ulegających wzmocnieniu przez Gd	1,2	0,1 (p<0,001)

Badanie kliniczne AFFIRM: Główne cechy i wyniki

¹ Progresa niesprawności została zdefiniowana jako wzrost o co najmniej 1,0 punkt na skali EDSS od wartości wyjściowej EDSS $\geq 1,0$ utrzymujący się przez 12 lub 24 tygodnie lub wzrost o co najmniej 1,5 punktu na skali EDSS od wartości wyjściowej EDSS =0 utrzymujący się przez 12 lub 24 tygodnie.

W podgrupie pacjentów, u których istniało wskazanie do leczenia szybko nasilającej się, ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego (pacjenci z 2 lub więcej nawrotami oraz 1 lub większą liczbą zmian ulegających wzmocnieniu przez Gd), uśredniona w stosunku rocznym częstość nawrotów wynosiła 0,282 w grupie leczonej produktem TYSABRI (n= 148) i 1,455 w grupie placebo (n= 61) (p <0,001). Współczynnik ryzyka dla progresji niesprawności wynosił 0,36 (95% CI: 0,17; 0,76) p=0,008. Wyniki te uzyskano z analizy *post hoc* i należy je interpretować ostrożnie. Nie są dostępne żadne informacje o nasileniu nawrotów przed włączeniem pacjentów do badania.

Analiza cząstkowa danych (do maja 2015 roku), pochodzących z trwającego wielośrodkowego, jednoramiennego badania obserwacyjnego (TYSABRI Observational Program, TOP) 4. fazy, (n = 5770) wykazała trwale, znaczące zmniejszenie uśrednionej w stosunku rocznym częstości nawrotów (p < 0,0001) u pacjentów, u których zmieniono leczenie z interferonu-beta (n = 3255) lub octanu glatirameru (n = 1384) na produkt TYSABRI. Średnia punktacja w skali EDSS pozostawała stabilna przez 5 lat. Zgodnie z obserwacjami dotyczącymi skuteczności u pacjentów zmieniających interferon-beta lub octan glatirameru na produkt TYSABRI, u pacjentów, u których zmieniono leczenie z fingolimodu (n = 147) na produkt TYSABRI obserwowano znaczące zmniejszenie uśrednionej w stosunku rocznym częstości nawrotów (ARR, ang.: *annualized relapse rate*), która pozostała stabilna przez 2 lata, oraz podobną średnią punktację w skali EDSS w okresie od rozpoczęcia do 2. roku leczenia. Interpretując te dane należy uwzględnić jednak ograniczoną wielkość grupy oraz krótszą ekspozycję na produkt TYSABRI w tej podgrupie pacjentów.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu przeprowadzono metaanalizę dotyczącą danych pochodzących od 621 pacjentów, dzieci i młodzieży z SM, otrzymujących produkt TYSABRI (średnia wieku 17 lat, przedział wiekowy od 7 do 18 lat, 91% w wieku ≥ 14 lat). W obrębie przeprowadzonej analizy u niewielkiej podgrupy pacjentów z dostępnymi danymi sprzed leczenia (158 z 621 pacjentów) wykazano zmniejszenie wskaźnika ARR z 1,466 (95% CI 1,337; 1,604) przed leczeniem na 0,110 (95% CI 0,094, 0128).

We wstępnie zdefiniowanej, retrospektywnej analizie pochodzących ze Stanów Zjednoczonych pacjentów z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał anti-JCV leczonych produktem TYSABRI (rejestr TOUCH) (n = 15 120) porównywano ryzyko PML zidentyfikowane w ciągu ostatnich 18 miesięcy ekspozycji między pacjentami leczonymi wg zatwierzonego schematu dawkowania a pacjentami leczonymi w schemacie z wydłużonym odstępem między dawkami (ang. *extended interval dosing*, EID, przy czym średnie odstępy między dawkami wynosiły około 6 tygodni). Większość (85%) pacjentów leczonych wg schematu EID otrzymywała zatwierdzone dawkowanie przez ≥ 1 rok przed zmianą dawkowania na schemat EID. W analizie okresowej wykazano klinicznie i statystycznie istotne mniejsze ryzyko PML u pacjentów leczonych w schemacie EID (hazard ratio = 0.06 95% CI of hazard ratio = 0.01- 0.22). Nie ustalono skuteczności podawania produktu TYSABRI w schemacie dawkowania EID, zatem stosunek korzyści do ryzyka terapii w schemacie EID jest nieznany (patrz punkt 4.4). Więcej informacji na ten temat patrz „Informacje dla lekarza o produkcie TYSABRI”.

Przeprowadzono modelowanie skuteczności u pacjentów, którzy zmienili dawkowanie na schemat z większym odstępem między dawkami po upływie ≥ 1 roku stosowania zatwierzonego schematu dawkowania produktu TYSABRI i u których w ciągu roku poprzedzającego tę zmianę nie wystąpił nawrót. Dostępne obecnie wyniki farmakokinetyczno-farmakodynamicznego modelowania statystycznego oraz symulacje wskazują, że ryzyko nawrotu aktywności SM u pacjentów, którzy przeszli na schemat dawkowania z wydłużonym odstępem między dawkami, może być wyższe, jeśli ich masa ciała wynosi >80 kg lub odstęp pomiędzy podaniem kolejnych dawek wynosi ≥ 7 tygodni. Nie zakończono żadnych prospektywnych badań klinicznych, które mogłyby potwierdzić te hipotezy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po wielokrotnym podaniu dożylnym dawki 300 mg natalizumabu u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym średnie maksymalne obserwowane stężenie w surowicy wynosiło 110 ± 52 $\mu\text{g/ml}$. Średnie najniższe stężenia natalizumabu po osiągnięciu stanu stacjonarnego w okresie dawkowania mieściły się w zakresie od 23 $\mu\text{g/ml}$ do 29 $\mu\text{g/ml}$. Przewidywany czas do osiągnięcia stanu stacjonarnego wyniósł 24 tygodnie.

Przeprowadzono aktualizację analizy populacyjnej parametrów farmakokinetycznych uwzględniającą 11 badań, jak również dane z seryjnych, standardowo stosowanych oznaczeń farmakokinetycznych. Objęła ona ponad 1286 pacjentów otrzymujących dawki od 1 do 6 mg/kg oraz stałe dawki 150/300 mg. Szacunkowa mediana klirensu liniowego w populacji wynosiła 6,21 ml/h (5,60–6,70 ml/h, 95% przedział ufności), mediana objętości dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosiła 5,58 l (5,27–5,92 l, 95% przedział ufności), a szacowana mediana okresu półtrwania wynosiła 26,8 dnia. Przedział 95 percentyla końcowego okresu półtrwania wynosił od 11,6 do 46,2 dnia. W populacji 1286 pacjentów zbadano także wpływ na farmakokinetykę leku wybranych współzmiennych, w tym masy ciała, wieku, płci, obecności przeciwciał przeciwko natalizumabowi oraz postaci leku. Wykazano, że na dyspozycję leku wpływały jedynie masa ciała, obecność przeciwciał przeciwko natalizumabowi oraz postać leku zastosowana w badaniach fazy II. Klirens natalizumabu zwiększał się mniej niż proporcjonalnie do masy ciała, tak że zmiana masy ciała o $\pm 43\%$ powodowała zmianę klirensu zaledwie od 38% do 36%. Obecność przetrwałych przeciwciał przeciwko natalizumabowi zwiększała klirens natalizumabu około 2,54 krotnie, co jest zgodne ze zmniejszonymi stężeniami natalizumabu w surowicy obserwowanymi u pacjentów z przetrwałym dodatnim oznaczeniem przeciwciał.

Nie określono właściwości farmakokinetycznych natalizumabu u dzieci i młodzieży ze stwardnieniem rozsianym. Nie przeprowadzono badań właściwości farmakokinetycznych natalizumabu u pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Zgodnie z aktywnością farmakologiczną natalizumabu obserwowano zmianę migracji limfocytów, ponieważ zwiększa się ilość krwinek białych; podobnie w większości badań *in vivo* obserwowano zwiększenie masy śledziona. Opisane zmiany były odwracalne i nie miały żadnych niepożądanych następstw toksykologicznych.

W badaniach wykonanych na myszach podawanie natalizumabu nie zwiększało wzrostu i przerzutów komórek czerniaka złośliwego i guzów w białaczce limfoblastycznej.

Nie obserwowano działania klastogennego i mutagennego natalizumabu w teście Amesa ani w teście aberracji chromosomów ludzkich. Natalizumab nie wpływał *in vitro* na testy proliferacji komórek guza z dodatnią integriną $\alpha 4$ lub testy toksyczności komórkowej.

W jednym badaniu wykazano zmniejszenie płodności samic świnek morskich, którym podawano dawki przekraczające dawki stosowane u ludzi; natalizumab nie wpływał na płodność samców.

Wpływ natalizumabu na płodność oceniano w 5 badaniach: 3 badaniach świnek morskich i 2 badaniach małp *Cynomolgus*. Badania te wykazały brak dowodów na działanie teratogenne oraz wpływ na wzrost potomstwa. W jednym badaniu świnek morskich stwierdzono zmniejszone przeżycie młodego. W badaniu prowadzonym u małp liczba poronień była dwukrotnie większa w grupie leczonej natalizumabem w dawce 30 mg/kg w porównaniu do odpowiednio dobranej grupy kontrolnej. Taka wysoka częstość poronień w leczonych grupach uzyskana w pierwszej kohorcie nie

była obserwowana w drugiej kohorcie. W żadnym innym badaniu nie wykazano wpływu na częstość poronień. Badanie prowadzone u ciężarnych małp *Cynomolgus* wykazało zmiany płodu związane ze stosowaniem natalizumabu, obejmujące łagodną niedokrwistość, zmniejszenie liczby płytek krwi, zwiększenie masy śledziony oraz zmniejszenie masy wątroby i grasicy. Zmiany te były związane ze zwiększoną pozaszpicową hematopoezą śledzionową, atrofią grasicy i zmniejszoną hematopoezą wątrobową. Ponadto liczba płytek krwi była zmniejszona u potomstwa matek leczonych natalizumabem do okresu porodu, jednak u tych młodych nie wykazano niedokrwistości. Wszystkie zmiany obserwowano po dawkach przekraczających dawki stosowane u ludzi. Zmiany ustępowały po wydaleniu natalizumabu z organizmu.

U małp *Cynomolgus* leczonych natalizumabem do czasu porodu wykryto niewielkie stężenia leku w mleku niektórych samic.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu fosforan jednozasadowy, jednowodny
Sodu fosforan dwuzasadowy, siedmiowodny
Sodu chlorek
Polisorbat 80 (E433)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego TYSABRI z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Fiolka nieotwarta

4 lata

Roztwór rozcieńczony

Zaleca się zastosowanie leku niezwłocznie po rozcieńczeniu w 9 mg/ml (0,9%) roztworze chlorku sodu. Jeśli lek nie został użyty bezpośrednio po przygotowaniu, rozcieńczony roztwór należy przechowywać w temperaturze 2°C - 8°C i podać w infuzji w ciągu 8 godzin po rozcieńczeniu. Zapewnienie odpowiednich okresów i warunków przechowywania po sporządzeniu roztworu należy do obowiązków osoby podającej lek.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

15 ml koncentratu w fiolce (szkło typu I) z korkiem (guma chlorobutylowa) i kapslem (aluminiowy) oraz zrywaną nakrywką.

Opakowanie zawiera jedną fiolkę w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Sposób użycia:

- Przed rozcieńczeniem i podaniem obejrzeć fiolkę z produktem TYSABRI, czy płyn nie zawiera cząstek stałych. Nie wolno używać fiołki, jeśli widoczne są cząstki stałe i (lub) płyn w fiołce nie jest bezbarwny, przezroczysty lub lekko opalizujący.
- Podczas przygotowywania roztworu produktu TYSABRI do infuzji dożylniej (iv.) należy używać aseptycznej techniki. Zdjąć zrywaną nakrywkę z fiołki. Wsunąć igłę strzykawki do fiołki przez środkową część gumowego korka i pobrać 15 ml koncentratu do sporządzenia roztworu do infuzji.
- Dodać 15 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji do 100 ml 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań (9 mg/ml). Delikatnie odwrócić pojemnik z roztworem TYSABRI w celu całkowitego wymieszania zawartości. Nie wstrząsać.
- Produktu TYSABRI nie wolno mieszać z innymi lekami lub rozcieńczalnikami.
- Przed podaniem skontrolować wzrokowo rozcieńczony produkt leczniczy w kierunku obecności cząstek stałych lub zmiany zabarwienia. Nie używać, jeśli wystąpiła zmiana zabarwienia lub obecne są cząstki stałe.
- Rozcieńczony produkt leczniczy należy użyć tak szybko, jak to możliwe, i w ciągu 8 godzin od rozcieńczenia. Jeśli rozcieńczony produkt leczniczy jest przechowywany w temperaturze 2°C - 8°C (nie zamrażać), odczekać do ogrzania roztworu do temperatury pokojowej przed infuzją.
- Rozcieńczony roztwór należy podawać w infuzji dożylniej przez 1 godzinę z szybkością około 2 ml/minutę.
- Po zakończeniu infuzji przepłukać linię dożylną 0,9% (9 mg/ml) roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań.
- Każda fiołka jest przeznaczona do jednorazowego użycia.
- Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Holandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/346/001

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 czerwca 2006

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 kwietnia 2016

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

10/2020

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.